

1995-1997 Yıllarında Sekonder Diabetes Mellitus Nedeniyle İncelenen ve Akromegali Saptanan 6 Vakanın Değerlendirilmesi

The clinical assesment of 6 patients having both secondary diabetes mellitus and acromegaly between years 1995-1997

Mustafa YILDIZ*, A. Murat MÜSLÜMAN*, Ziyaettin DURAKOĞLU*,
H. Tanes AÇIKEL*, Yunus AYDIN**

* Şişli Etfal Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği

** Şişli Etfal Hastanesi Nöroşirürji Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Son iki yıl içinde hastanemiz 2. İç Hastalıkları ve Nöroşirürji Klinikleri tarafından takip ve tedavileri yapılan, sekonder diabetes mellituslu 6 akromegali vakasının değerlendirilmesi amaçladık.

MATERYAL VE METOD: Çalışmamızda 1995-1997 tarihleri arasında hastanemizde teşhis ve tedavileri yapılan, takipleri düzenli olarak sürdürülen sekonder diabetes mellituslu 6 akromegali vakası değerlendirilmiştir. Vakalar anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları, operasyon şekli ve operasyon sonrası gelişen komplikasyonlar açısından incelenmiş ve literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

BU GULAR: Uçlarda büyüme, yumuşak dokuda kalınlaşma, halsizlik ve başağrısı, paresteziler, eklem ağrıları, aşırı kilo artışı gibi semptomlar literatürle uyumlu olarak bulunurken, polidipsi, poliüri, polifaji gibi aşikar diabetes mellitus semptomları literatürden farklı olarak vakaların hepsinde mevcuttu. Hipertansiyon, görme alanı kaybı, sella genişlemesi gibi bulgularda literatürle uyumlu olarak bulundu. Hastaların tümüne endonazal transsfenoidal yolla hipofizektomi operasyonu yapıldı. 2 hastaya operasyon öncesinde 1 ay süreyle somatostatin verildi. Operasyon sonrası takiplerinde 1 hastada geçici, 1 hastada ise kalıcı diabetes insipidus gelişti. 1 hastada kontrol beyin MR'da suprasellar ağırlıklı rezidiv adenom saptanması üzerine sağ pterional kraniotomi ile transkraniyal yolla total tümör eksizyonu yapıldı. Operasyon sonrası tüm hastalarda GH seviyeleri operasyon öncesi değerlerin altına düştü. Bu düşüş yapılan t-testinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

SONUÇ: Hastalarımızın tanılarının iç hastalıkları polikliniklerinde veya servislerde diabetes mellitus nedenlerinin araştırılması sırasında ortaya çıkması ilgi çekiciydi. Bu yüzden sekonder diabetes mellitus düşünülen hastalarda etyolojide akromegali hastalığının da dikkatli bir şekilde araştırılması gerektiği kanaatindeyiz. Ayrıca transsfenoidal yolla yapılan hipofizektominin akromegali hastalığının tedavisinde seçkin ve etkin bir tedavi olduğu bizim vakalarımızda görülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Akromegali, sekonder diabetes mellitus.

SUMMARY

OBJECTIVE: We intended to evaluate six acromegalic patients having secondary diabetes mellitus, they have been followed and treated by Internal Medicine and Neurosurgery Clinics.

STUDY DESIGN: We treated 6 case during 1995-1997, clinical, biochemical results and surgical techniques and also following complications were evaluated. We compared the results with other studies in litherature.

RESULTS: Acral enlargement of hands and feet, increased soft tissue thickness, muscle weakness, arthralgias, hirsutismus, weight gain were clinical symptoms found similar to the litherature. In all patients, polydipsia, poliuria an polyphagia like symptoms of diabetes mellitus were present. Hypertension, visual field defects, pituatory enlargement were symptoms correlated to the litherature. Patients were operated performing an endonasal transsfenoidal hypophysectomy. 2 patients had been given somatostatin during 30 days preoperatively. In post-op period; one patient had developed permanenet diabetes insipidus where as an other one revealed transient diabetes insipidus. Having a control MR imaging of suprasellar area in a patient we vsualized a residual adenoma and a total tumoral excesion by a right pterional craniotomy was performed. In post-op period we obtained lower levels of GH comparing to the recent results ($p < 0.001$).

CONCLUSION: It was interesting that the diagnosis of the patients were made in internal medicine our patients clinics or clinics during the investigation of the causes of diabetes mellitus. Therefor we think that at all patients with possible secondary diabetes mellitus diagnosis acromegaly should also be investigated.

KEY WORDS: Acromegaly, secondary diabetes mellitus.

Yazışma Adresi:

Dr. Mustafa Yıldız
Şişli Etfal Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği
Şişli/İstanbul
Tel: (0 212) 231 22 09 /1458

GİRİŞ

Akromegali büyüme hormonunun (GH) hipersekresyonu ve buna bağlı olarak somatomedin C'nin aşırı üretiminden kaynaklanan organ ve dokuların büyümesine neden olan kronik bir hastalıktır. Prevalansı 40/1000000, insidensi ise 3/1000000 olarak bildirilmektedir. Her iki cinste de eşit sıklıkta görülür. Çoğu hasta 30-40 yaş arasında teşhis edilir. Semptomların başlaması ile tanının konması arasında yaklaşık 10 senelik bir gecikme söz konusudur. Bu gecikme süresinde tümörlerin %70-80'i makroadenom halini alır (1, 2, 3). Akromegali yapan nedenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Klinik bulgular; el ve ayaklarda büyüme, yüz hatlarında kabalaşma, prognatizm, diş aralıklarının açılması, dilin irileşmesi, halsizlik, terleme, ciltte aşırı yağlanma, eklem ve baş ağrıları, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve diabetes mellitustur. Akromegali kardiovasküler, serebrovasküler ve solunum sistemi komplikasyonları yanında, özellikle kolon kansinomu riskini de artırdığından ömür beklentisini kısaltan ve bu nedenle tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Teşhis edildiklerinde %70'ten fazlası makroadenomdur. Kanda bazal ve oral glukoz yüklemesi sırasında bakılan GH düzeyi 5 ng/ml'nin üzerindedir. Tedavinin hedefi GH seviyesini 2 ng/ml'nin altına indirmek ve IGF-1 düzeyini normale getirmektir.

Çalışmamızda 20.7.1995-10.8.1997 tarihleri arasında Şişli Etfal Hastanesi 2. İç Hastalıkları ve Nöroşirürji Kliniklerinde teşhis ve tedavileri yapılan, sekonder diabetes mellitusu olan 6 akromegali vakası retrospektif ve prospektif olarak değerlendirilmiştir. Sayıları az olmakla beraber, çok daha fazla hastanın değerlendirileceği çalışmalar için bir başlangıç ve sonraki çalışmalara ışık tutmak amacı ile yapılmıştır. Vakalar anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları, operasyon şekli ve operasyon sonrası gelişen komplikasyonlar açısından incelenmiş ve literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Vakalarımızın özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastalarımızın yaş ortalaması 40.83 ± 10.21 idi. 3 erkek 3 kadın olmak üzere 6 vaka incelendi. Anamnezler göz önüne alındığında sıklık sırasına göre şu semptomlar mevcuttu:

Uçlarda büyüme, yumuşak dokuda kalınlaşma, halsizlik ve baş ağrısı vakalarımızın tümünde mevcuttu. Literatüre baktığımızda bu semptomların rastlanma sıklığı %80-100 arasında değişmekte olduğunu gördük (1, 2, 3). Diğer semptomlardan pareteziler ve eklem ağrıları vakaların %40'ında saptanırken, hipertrikozis (aşırı kıllanma) ve kilo artışı vakalarımızın %20'sinde saptandı. Literatürde bu bulguların rastlanma sıklığı %30-70 arasında değişmektedir (1, 2, 3). Geniş vaka sayılarını içeren çalışmalarda aşikar diabetes mellitus bulguları olan polidipsi, poliüri ve polfaji ile başvuran vaka sayısı %10-20, glikoz intoleransı ise %29-45 oranlarında bildirilmektedir (3, 4).

Klinik bulgulara baktığımızda vakalarımızın %20'sinde hipertansiyon saptandı. Literatürde hipertansiyon %20-25 oranında bulunmuştur. Literatürde düşük oranlarda görülen (%15 altında) kardiomegali, böbrek taşı, hipotiroidi, galaktore, jinekomasti ve hipoadrenalizm vakalarımızda saptanmadı.

Laboratuvar bulgularına baktığımızda hastalarımızın 3 tanesinde aşikar diabetes mellitus saptanırken, diğer 3 tanesinde ise yapılan oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonrasında glikoz intoleransı saptandı. Literatürde aşikar diabetes mellitus oranı %10-20, glikoz entoleransı ise %29-45 oranlarında bildirilmektedir (4). Görme alanı değerlendirilmesinde vakalarımızın %40'ında görme kaybı saptanırken, literatürde görme kaybı %20 olarak belirtilmektedir. Sella genişlemesi literatürde %90 oranında saptanırken (5), vakalarımızın hepsinde (%100) mevcuttu. GH düzeyleri tüm vakalarımızda yüksek iken, fosfor düzeyleri 2 vakamızda (%33) yüksek saptandı.

BBT ve beyin MR tetkiklerinde vakaların tümünde makroadenom saptandı (Resim 1).

Tablo 1: Akromegali yapan nedenler

Akromegali	
GH sekresyonu yapan hipofiz adenomu	% 97
GH sekresyonu yapan hipofiz kanseri	→ % 3
Ektopik farengeal hipofiz adenomu	
Ektopik hipotalamik GH-RF salgılayan tümör	

Tablo 2: Akromegalide semptom ve bulgular

Lokalizasyon	Semptomlar	Bulgular
Genel	Halsizlik Terleme artışı Sıcak intoleransı	
Deri ve subkutan doku	El ve ayaklarda büyüme Kaba yüz görünümü Yağlı deri Aşırı kıllanma	Nemli, sıcak, etli, el sıkma Akantozis nigrikans Topuk yastığı artması
Baş	Baş ağrıları	Parotid büyümesi Frontal çıkıntı
Gözler	Vizyon azalması	Görme alanı defektleri
Kulaklar		Otoskop spekulumun içine girmez
Ağız, boğaz, paranazal sinüsler	Sinüs konjesyonu Dil büyümesi Maloklüzyon Ses değişikliği	Genişlemiş, kırışmış dil Büyük arası açık diş Prognatizm
Boyun		Guatr Obstrüktif uyku-apne Genişlemiş sinüsler
Kardiovasküler sistem	Konjestif kalp yetmezliği	Hipertansiyon Kardiomegali Sol ventrikül hipertrofisi
Genitouriner sistem	Libido kaybı İmpotans Oligomenore İnfertilite Böbrek taşları	
Nörolojik sistem	Parastezi Hipersomnolans	Karpal tünel sendromu
Kas	Zayıflık	Proksimal myopati
İskelet sistemi	Eklem ağrıları (Omuzlar, bel, dizler)	Osteoartrit
Endokrin	Çok su içme, çok idrara çıkma, çok yemek yeme	Bozulmuş glukoz toleransı, diabetes mellius

Dahiliye ve Nöroşirürji Klinikleri tarafından teşhis edilen hastaların tümünde hastanemiz Nöroşirürji Kliniği'nde endonazal transsfenoidal yolla adenom eksizyonu yapıldı. Operasyon öncesi iki hastaya üç hafta süreyle oktreotide verildi. Operasyon sonrasında 1 hastada kontrol beyin MR'da suprasellar ağırlıklı rezidiv adenom saptanması üzerine sağ pterional kraniotomi ile transkraniyal yolla total tümör eksizyonu yapıldı. Operasyon sonrası 1 hastada geçici diabetes insipidus gelişti. Bu hasta desmopressin asetat ve destek tedavisi (sıvı ve elektrolit) ile bir hafta içinde normale dönerken, 1 vakada kalıcı diabetes insipidus gelişti. Literatürde kalıcı diabetes insipidus gelişme sıklığı %1-9 oranında bildirilmektedir (6, 7, 8). Ope-

rasyon sonrası tüm hastalarda GH seviyeleri operasyon öncesi değerlerin altına düştü. Operasyon öncesi GH düzeyleri ortalaması 87.17±42.35 ng/ml (51-150 ng/ml) iken operasyon sonrası ortalama 18.5±15.97 (8-50 ng/ml) olarak bulundu. Arada istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark mevcuttu (p<0.004) (Tablo 3'de gösterilen verilen içinde 3 nolu hastanın ilk operasyon değeri kullanılmıştır). Bu durum bize transsfenoidal hipofizektominin bizim vakalarımızda da oldukça başarılı olduğunu göstermekte idi.

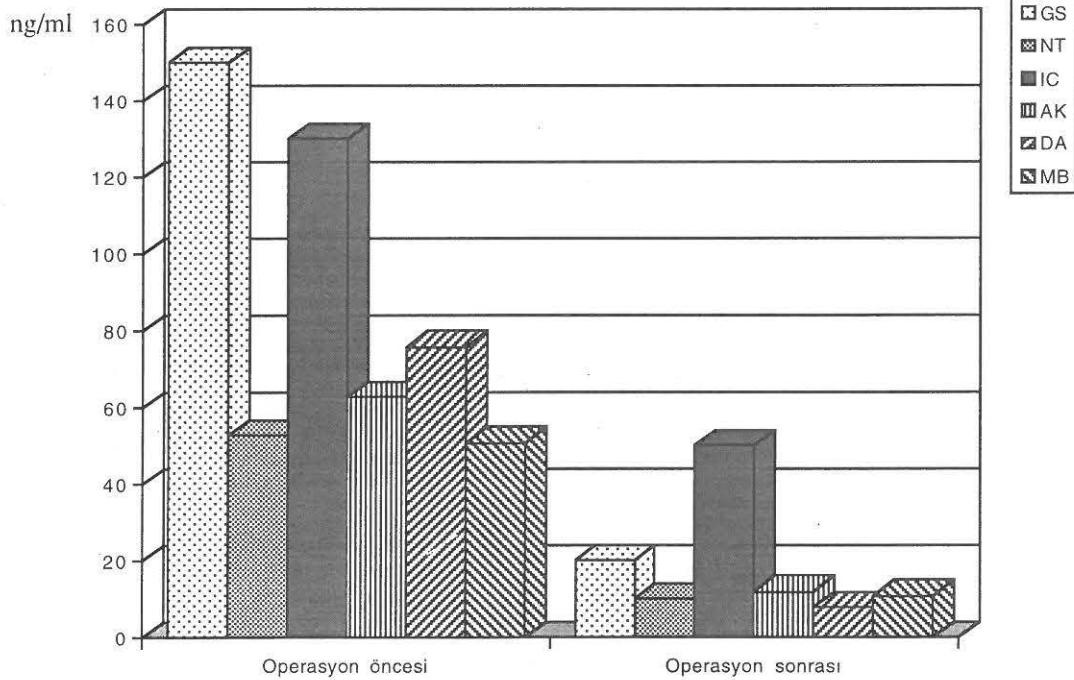
Preoperatif somatostatin analogu kullanımı ile hem tümör boyutlarında küçülme hem de GH düzeylerinde düşme sağlanabilir. Spinas ve arkadaşları preope-

Tablo 3: Vakaların özellikleri

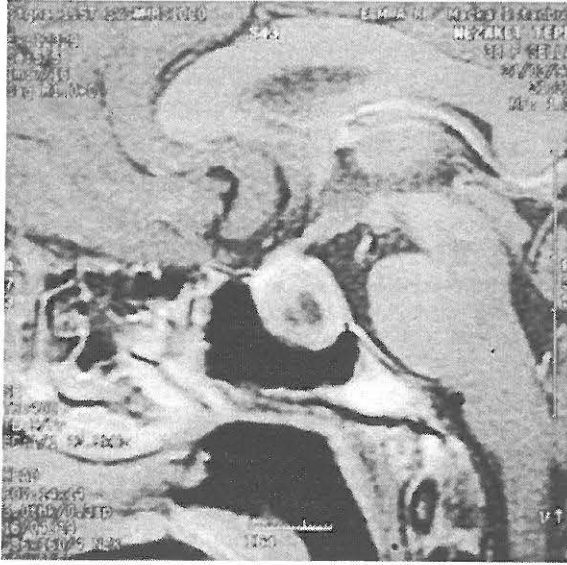
İsim	Cins	Yaş	Şik. süre	Vizyon	Görme alanı	Rad. inceleme	Suprasellar boyut	Ameliyat
GS	K	47	3 yıl	Sağ 6/10 Sol 8/10	Bitemporal hemianopsi	MR	22x18	Transsfenoidal
NT	K	39	1 yıl	N	N	MR	15x20x20	Transsfenoidal
İC	E	22	3 ay	Sağ 1 mps Sol N	Tüm sahada %15 dep.	CT MR	25x28x37	Transsfenoidal Transkranial
AK	E	38	2 yıl	Sağ 6/10 Sol 8/10	Sol temporal hemianopsi	MR	40x30x25	Transsfenoidal
DA	K	52	6 yıl	N	N	CT MR	13x12	Transsfenoidal
MB	E	47	6 yıl	Sağ 7/10 Sol 3/10	Sol hemianopsi	CT MR	20x14	Transsfenoidal

İsim	Preop GH (ng/ml)	Postop GH (ng/ml)
GS	150	20
NT	53	10
İC	130	50-3*
AK	63	12
DA	76	8
MB	51	11

* 3 nolu hastada ilk ameliyat sonrası suprasellar tümör saptanması nedeniyle pterional kraniotomi ile ikinci bir operasyon yapılmıştır. İkinci değer olan 3 ng/ml, ikinci operasyon sonrası değeridir.



Grafik 1: Vakaların operasyon öncesi ve sonrası GH düzeyleri



Resim 1: Vakalarımızdan birisine ait hipofiz MR'ı

ratif olarak octreotide kullanılan hastalarda tümörün yumuşadığını ve daha kolay çıkarıldığını saptadılar (8).

Sonuç olarak; yaptığımız bu çalışmada 6 adet akromegali vakası değerlendirildiğinde semptom ve bulguların literatürle uyumlu olmakla birlikte, vakaların sekonder diabetes mellitus nedeni ile araştırılırken saptanması ilgi çekicidir. Bu yüzden diabetes mellitus saptanan hastalarda sekonder neden araştırılırken dikkatli bir şekilde incelenmesi ve akromegalininde olası tanılar içinde değerlendirilmesi gerektiğine inanıyoruz. Bu şekilde akromegali hastalarının tanısı daha erken konabilecek ve buna bağlı olarak tedavi sonuçları da daha olumlu olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1 Abbound CF, Laws ER: Diagnosis of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 17: 241, 1988.
- 2 Black P M et al: *Secretory Tumors of the Pituitary Gland*. New York, Raven Press, 1984.
- 3 Molich M E (ed): *Pituitary tumors: Diagnosis and management*. *Endocrinol Metab Clin* 1987.
- 4 Sano T et al: Growth hormone releasing hormone producing tumors: Clinical, biochemical and morphological manifestations. *Endocr Rev* 9: 357, 1988.
- 5 Frohman LA, Jansson JO: Growth hormone releasing hormone. *Endocrinol Rev* 7: 223, 1986.
- 6 Nabarro JDN: Acromegaly. *Clin Endocrinol* 26: 481, 1987.
- 7 Wrightson P, Rajasoorja C, Hodaway IM, Scott DJ: Acromegaly factors affecting the long term outcome after surgical treatment. *J. Clin Neuroscience* 1: 164-172, 1994.
- 8 Spinass GA, Zapf J, Landolt AM et al: Preoperative treatment of 5 acromegalics with a somatostatin analogue; endocrine and clinical observations. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 114: 249-256, 1987.
- 9 Warnet A, Harris AG, Renard E et al: A prospective multicenter trial of octreotide in 24 patients with visual defects caused by nonfunctioning and gonadotropin secreting adenomas. *Neurosurgery* 41: 786-797, 1997.
- 10 Landis CA, Harsh G, Jyons J et al: Clinical characteristics of acromegalic patients whose pituitary tumors contain mutant Gs protein. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 1416-1420, 1990.
- 11 Ezzat S: Octreotide treatment of acromegaly. *Ann Int* 117: 711-718, 1992.
- 12 Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Mülle PJ: Classification and pathology of sellar and parasellar tumors. *The Practice of Neurosurgery* 1021-1065, 1995.
- 13 Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF et al: Treatment of acromegaly with long acting somatostatin analog, SMS 201-995: Shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 1040-1048, 1988.